

# HIV/AIDS pulmonológiai vonatkozásai

Péterfi Zoltán  
PTE, I. sz Belgyógyászati Klinika  
Infektológia Tanszék  
Pécs

# Fogalmak

**HIV:** human immunodeficiency virus, humán immundeficiencia vírus, a kórokozó

**AIDS:** acquired immunodeficiency syndrome, szerzett immunhiányos tünetegyüttes, klinikai fogalom, mely a HIV okozta súlyos immunhiányos állapotnak azt a szakaszát jelzi, amikor ún. indikátor betegségek lépnek fel

**HIV fertőzött:** általában akinek még nincsenek tünetei

**HIV betegség (HIV/AIDS):** általában tünetes állapot, beteg, valójában a fertőzéstől az élete végéig

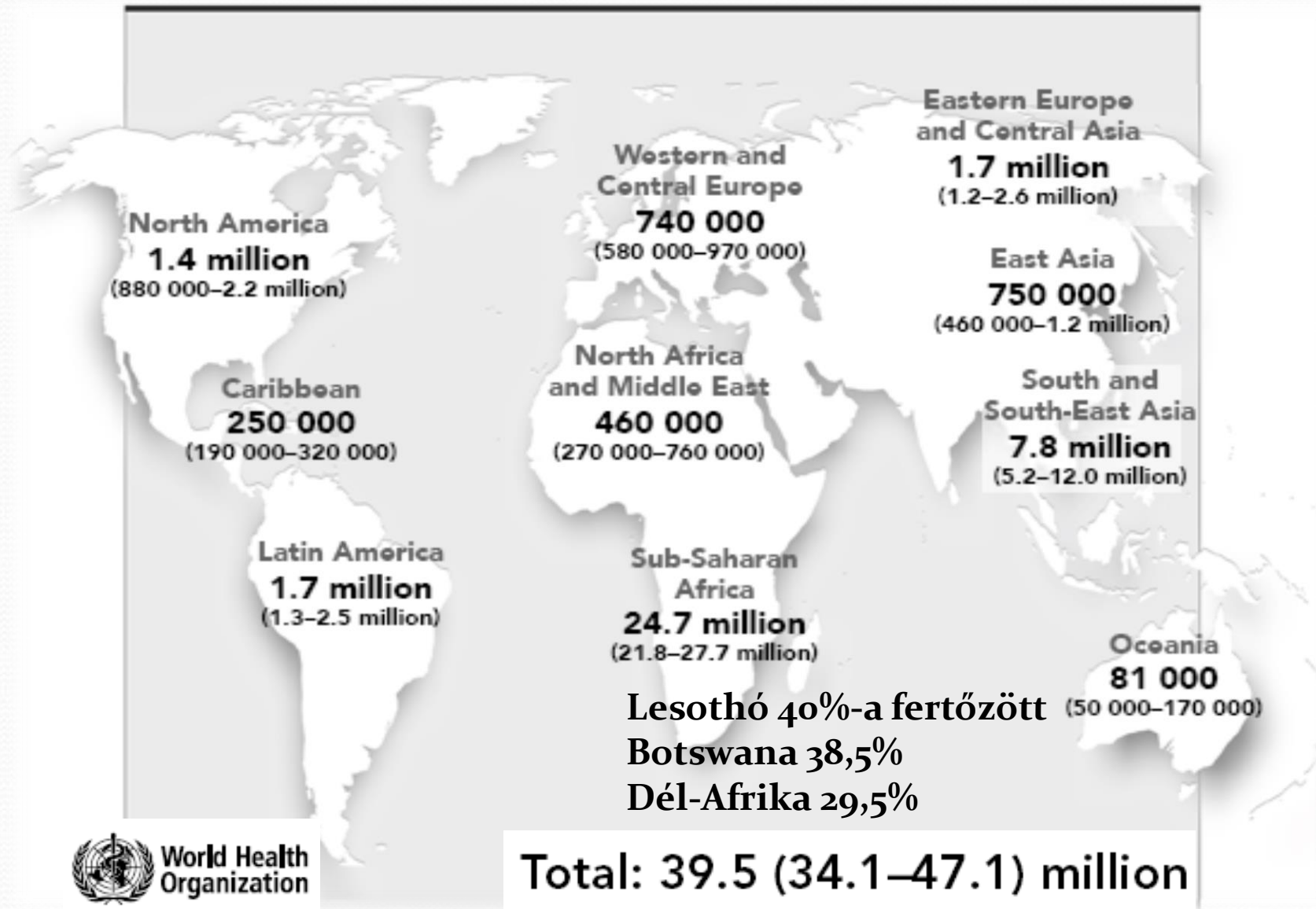
# HIV/AIDS

- 1981- AIDS leírása
- 1983 - HTLV (1986-tól HIV) vírus identifikálása
- világjárvány (47 M fertőzött, 4,3 M friss eset/év,  
2,9 M haláleset/év, 18,8 M haláleset összesen  
13,8 M AIDS árva)

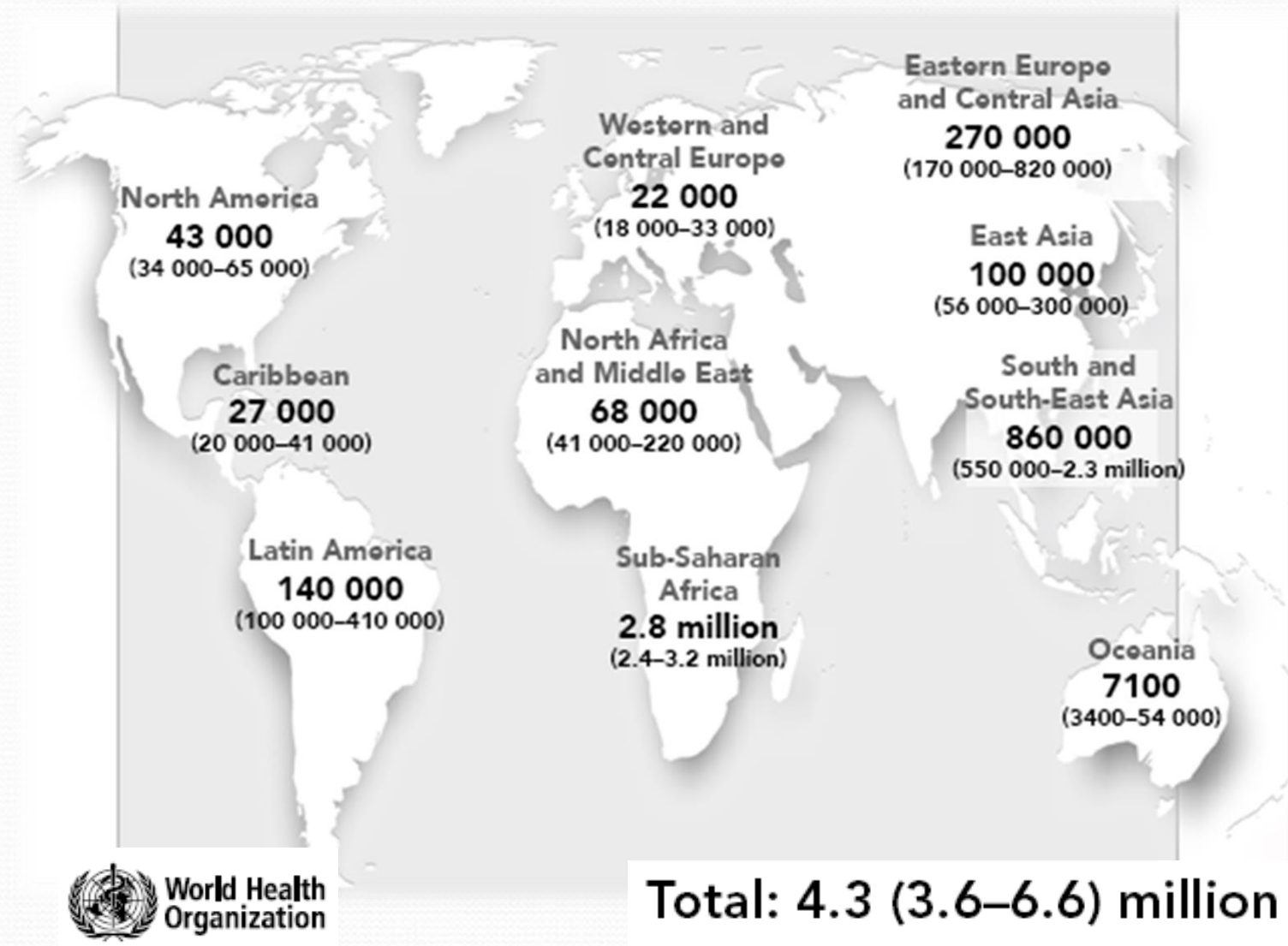
Átvitel: fertőző testváladékok: vér, ondó, hüvelyváladék

- Szexuális úton
  - Átvitel valószínűsége 1:200 - 1:300
  - Nők fogékonyabbak
  - HIV fertőzés stádiuma
- Vér
  - Vér, vércszítmények biztonságosak
  - Intravénás droghasználat
  - Egészségügyi dolgozók kockázata minimális
- Vertikális (anya-csecsemő)
  - 20-33 %-ban fertőződnek
  - Perinatalis > intrauterin > szoptatás
  - Anya HIV fertőzés stádiuma

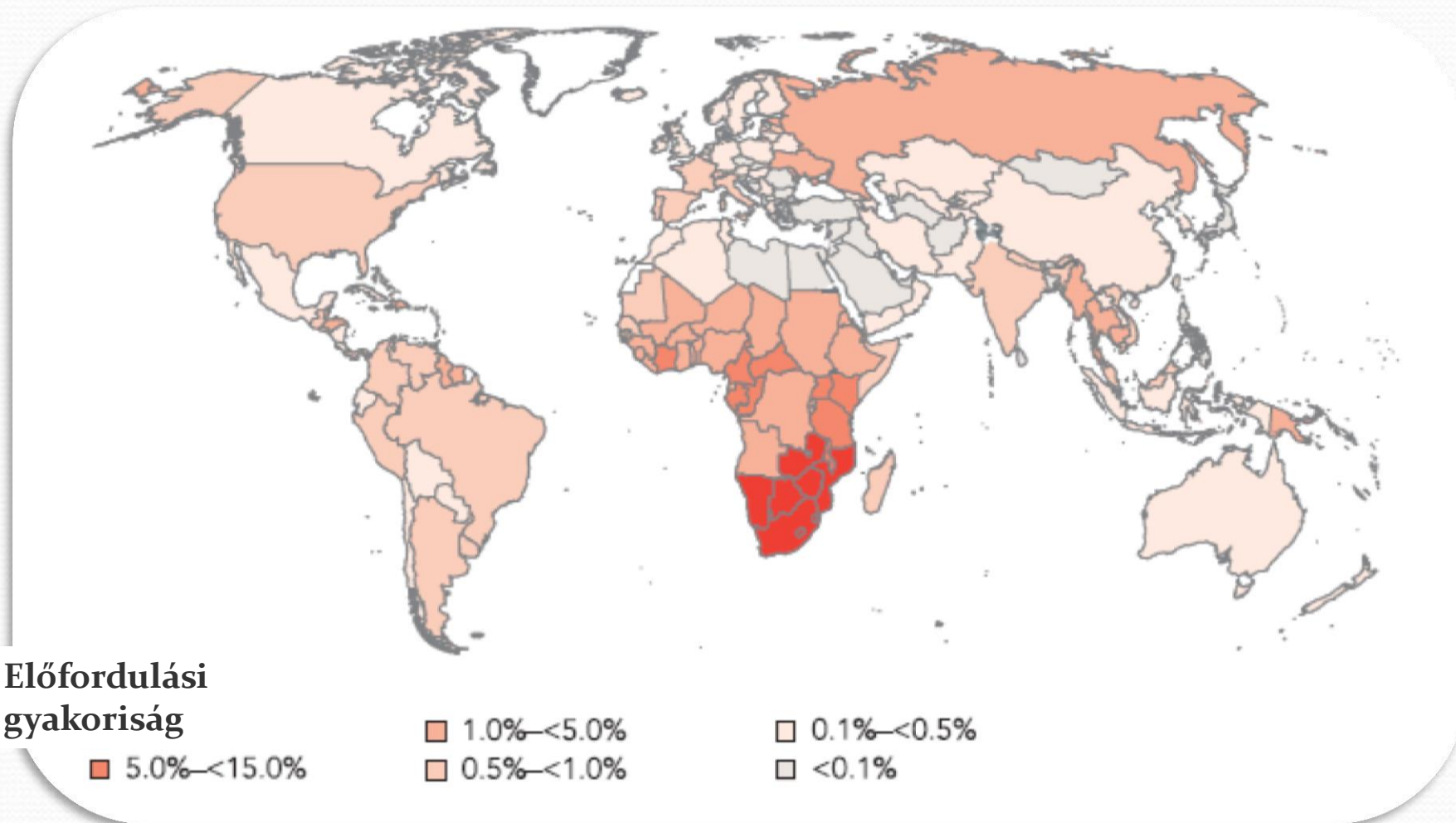
# HIV/AIDS fertőzöttség



# Friss HIV fertőzések



# Előfordulási gyakoriság





# Kiszűrt HIV fertőzöttek száma

Év	Férfi	Nő	Ismeretlen	Összesen
1985-2007	1126	200	160	1486
2008	110	9	26	145
2009	107	15	18	140
2010	142	9	31	182
2011	122	12	28	162
2012	186	14	19	219
2013	189	17	34	240
2014	212	20	39	271
2015. 09.-ig	142	22	37	201
Összesen	2339	318	389	3046



# HIV/AIDS

- Elsődleges acut HIV tünetegyüttes (3-6 hét)
  - mononucleosis szerű tünetek (1-2 hét alatt spontán szűnik)
- Tünetmentes HIV (3-8 év)
  - tünet és panaszmentes, CD4+ lymphocyták fokozatos csökkenése,
- Tünetes HIV (2-3 év)
  - generalizált nyacs, indikátor betegségek (soor, zoster)
- Kifejlett HIV/AIDS (6-24 hónap)
  - oportunista fertőzések, tumor kialakulása
- Előrehaladott AIDS (végstádium)
  - halál



# Antiretrovirális kezelés (ART)

- Követelményei:
  - A beteg együttműködése
  - Gyógyszerek tolerálhatósága
  - Rezisztencia
- Célja:
  - Az élet meghosszabbítása, jó életminőség elérése (40-50 év)
  - Maximális vírus replikáció gátlás (3-6 hónap alatt a plazma HIV-RNS <40/ml)
  - Immunfunkciók megmaradása és/vagy restaurálása  
(CD4+ sejtszám emelkedés, késői típusú bőrreakciók helyreállása, opportunistá betegségek elmaradása)
  - HIV fertőzés átvitelének csökkentése

# Különleges esetek terápiája

- Elit kontrollerek ( $\Delta 32$  deléció): széles spektrumú neutralizáló antitest termelők
- Primer HIV tünetegyüttes
  - seroconversio után fél évig mérlegelendő az 1 éves kezelés (2 NRTI+PI)
- Tünetmentes HIV
  - cél: mérhetetlen szintre csökkenteni a HIV RNS kópiát, tisztázatlan az előnye, hátránya, kezelés ideje
- Előrehaladott AIDS
  - az életminőség jelentős romlása miatt mérlegelni kell az antiretrovirális kezelés felfüggesztését (egyszerre minden antiretrovirális szert)

# AIDS indikátor betegségek

- Candidiasis (nyelőcső, hörgő, tüdő)
- Coccidiomycosis
- Cryptococcosis (extrapulmonalis)
- Cryptosporidiasis (>1 hónapos hasmenés)
- HSV fertőzés (>1 hónapig tartó)
- Kaposi sarcoma
- Lymphoma (primer agyi, non-Hodgkin)
- MAC
- PCP
- Pneumonia (recidiváló, bakteriális)
- Progresszív multifokális leukoencephalopathia
- Salmonella septicaemia (rekurráló)
- Toxoplasmosis, nycs. kívüli lokalizációjú

# Opportunista fertőzések és daganatok

## CD4+ sejtszám

**>300** Kaposi sarcoma

**300** TBC, soor, oral hairy leukoplakia, zoster

**200** PCP, *cryptococcus pneumonia*,  
candida oesophagitis

Toxoplasma agytályog, **100**  
CMV retinitis, NHL

bacteraemiák, **MAC**, cryptosporidiosis **50**

bármilyen **0**

# HIV-hez társuló tüdőszövődmények

## **Infekciók**

*Pneumocystis jiroveci*

*S. pneumoniae*

*S. aureus*

*H. Influenzae*

*B. catarrhalis*

*P. aeruginosa*

*Nocardia asteroides*

*Rhodococcus equi*

*M. tuberculosis*

*Atypical mycobacteria*

Egyéb

CMV, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *H. influenzae*

## **Daganatos megbetegedések**

Kaposi sarcoma

NHL

Hodgkin lymphoma

Bronchus carcinoma

## **Egyéb**

Lymphocytás interstitialis pneumonia (LIP)

Nem-specifikus interstitialis pneumonia

Cryptogen organizing pneumonia

Pulmonalis hypertensio, COPD

Bronchus hyperreakció

## **ART mellékhatás:**

Dyspnoe + köhögés abacavir reakció

Dyspnoe + tachypnoe laktát acidózisban

Pneumonia T-20 kezelés kapcsán

Tüdő infiltration, nycs és láz IRIS-ben

# Radiológiai megjelenés

Diffúz:	PCP, miliaris TBC, Toxoplasma, CMV lymphocytás intersticiális pneumonia
Beszűrődés:	Bakteriális, TBC, Cryptococcosis, Kaposi sarcoma
Hiláris nycs↑:	MTB, Cryptococcosis, MAC, Kaposi sarcoma, NHL
Mellkasi folyadék:	Bakteriális, TBC, Aspergillosis Kaposi sarcoma, szívelégtelenség
Üregképződés:	Gram -, TBC, <i>S. aureus</i> , (IDU)

Bartlett J: Management of Respiratory Tract Infections Lippincott 2.ed (2000)

# Bakteriális tüdőgyulladás

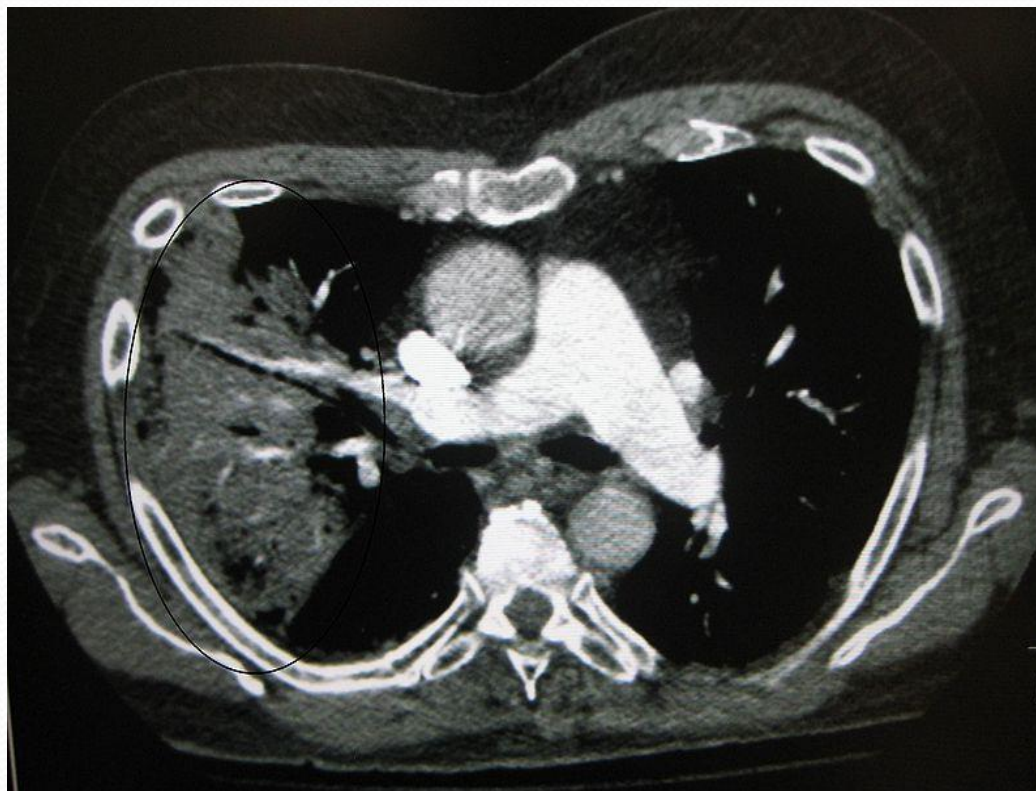


Jobb felsőlebeny infiltrátum

- A klinikai kép és radiológiai megjelenés hasonló, mint a HIV-
- Leggyakoribb kórokozók:
  - *S. pneumoniae*
  - *H. influenzae*
  - *P. aeruginosa*
  - *S. aureus* (tályogképződés)



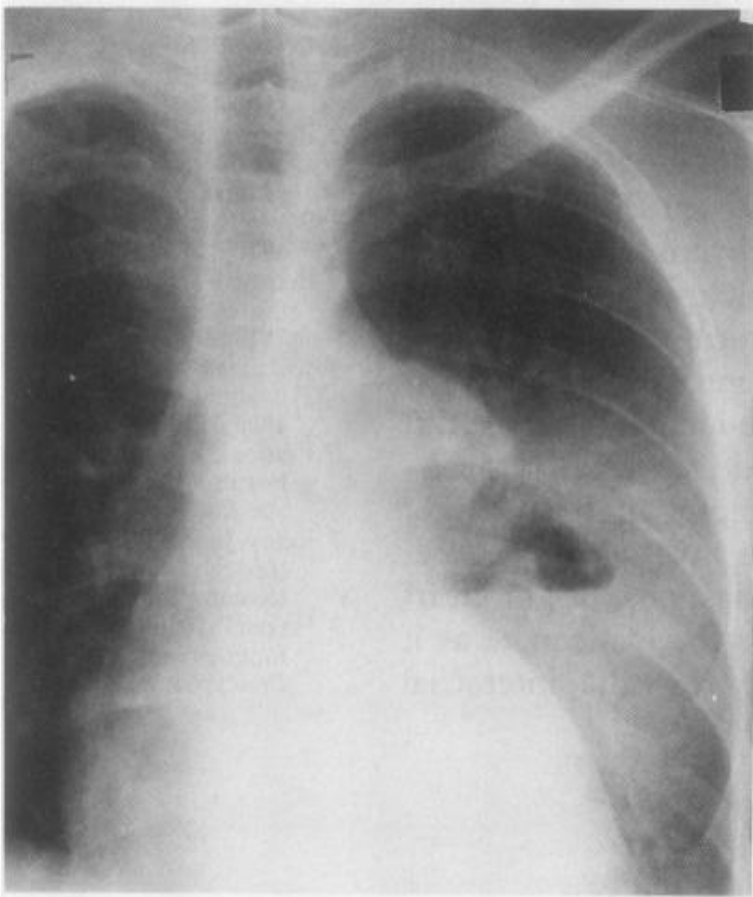
# Bakteriális tüdőgyulladás



# Tüdő legionellosis



# *Rhodococcus equii* tüdőgyulladás



- Fakultatív intracelluláris zoonotikus kórokozó
- Subakut lezajlás, tályogképződés
- Jellegzetes tünetek nincsenek: láz, fáradékonyság, mellkasi fájdalom, fulladás, vérköpiés, fogyás.
- Forrás: szennyezett talaj, trágya, állatkontaktus
- CD4 sejtszám általában  $<200/\mu\text{l}$
- DDg: *Nocardia*, *Mycobacterium*
- Th: makrolidok, vancomycin, aminoglikozidok, carbapenemek

# Nocardia

- *Nocardia asteroides* (Gram pozitív, kataláz pozitív, saválló)
- pneumonia, endocarditis, encephalitis, agytályog
- gyakori a tályog, cavitáció kialakulása
- CD4+ sejtek száma általában  $< 50/\mu\text{l}$
- Kezelés:
  - szulfonamid (TMP/SMX), CRO, minocyclin, IPM, AK, linezolid
  - kezelés ideje: 6-12 hónap vagy élethosszan



# *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumonia

- Egysejtű gomba:
  - tophozoita, sporozoita, cysta forma

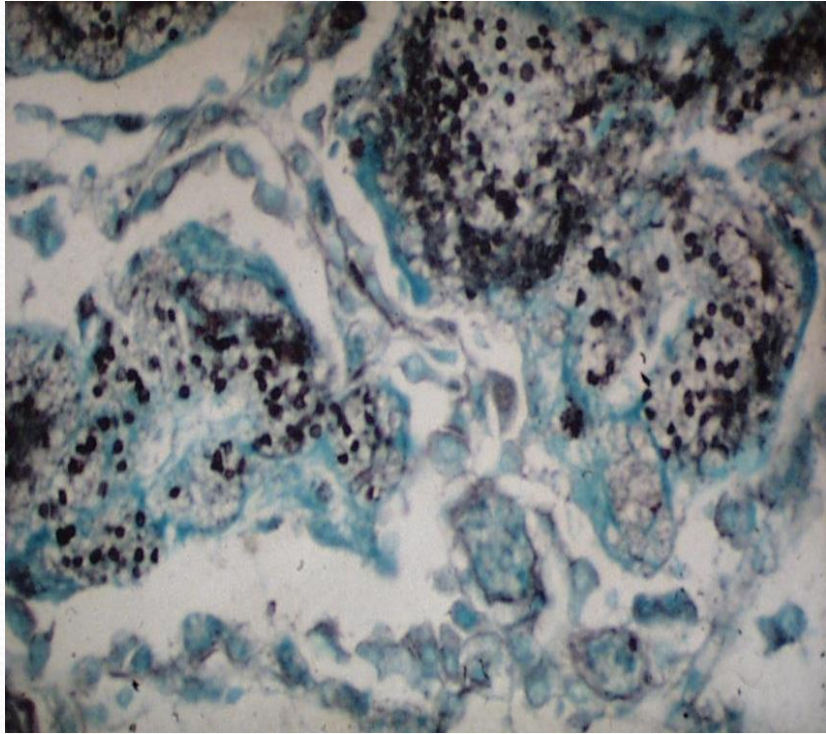


*Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumonia (PCP)

# *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pneumonia (PCP)

- Világszerte az emberek mintegy 70 százaléka fertőződik az élete során,
  - a fertőzések túlnyomó többsége tünetmentes, vagy enyhe tünetekkel (hőemelkedés, fejfájás, fáradtság) jár.
  - AIDS indikátor betegség, ~ 200 CD<sub>4</sub>+ lymphocytá mellett lép fel
- Tünetek: láz (80%), kellemetlen szagú váladék képződése, száraz köhögés (95%), fulladás, súlyos légzési zavar (95%), oxigenizációs zavar
- RTG: tejüvegszerű kétoldali tüdő fedettség

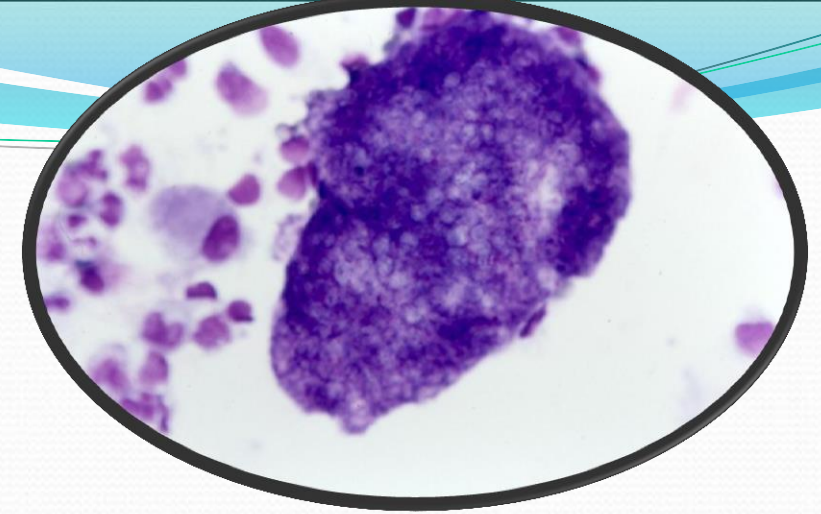
# PCP (PJP)



Tüdő PCP



# PCP (PJP)



- Diagnózis:
  - LDH: >220 UI/l (szensitivitása 78-100%), prognosztikai szerepe fontos
  - 1,3 Beta-D-Glukán (BDG), GM teszt
  - RTG: tejüvegszerű kétoldali tüdő fedettség
  - DLCO (CO diffúziós kapacitás) 80-100% érzékenység, 53% specificitás, jó negatív prediktív érték
  - Indukált köpetvizsgálat (95-100 specificitás, 50-90% sensitivitás)
  - BAL 90% sensitivitás
  - Tüdőbiopsia 100% sensitivitás és specificitás
  - Histológia: kristály ibolya, Giemsa, Diff-Quik és Wright festés



# PCP (PJP)

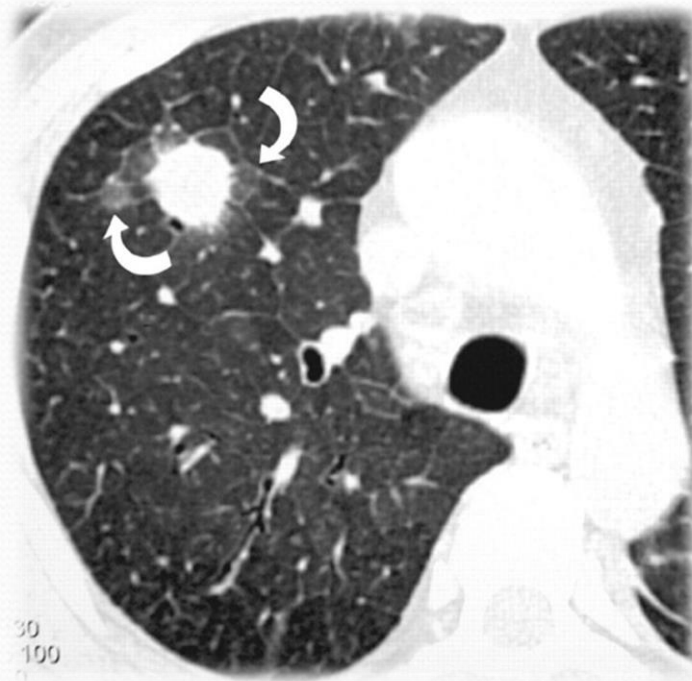
- Terápia: időtartama 21 nap
  - TMP-SMX (10 mg/kg/d)
  - Pentamidin (4 mg/kg),
  - Clindamycin 4x600 mg + primaquine 1x30 mg
- Profilaxis:
  - TMP-SMX heti 3x2 vagy napi 1x
  - Dapsone 1x50 mg

# Cryptococcosis

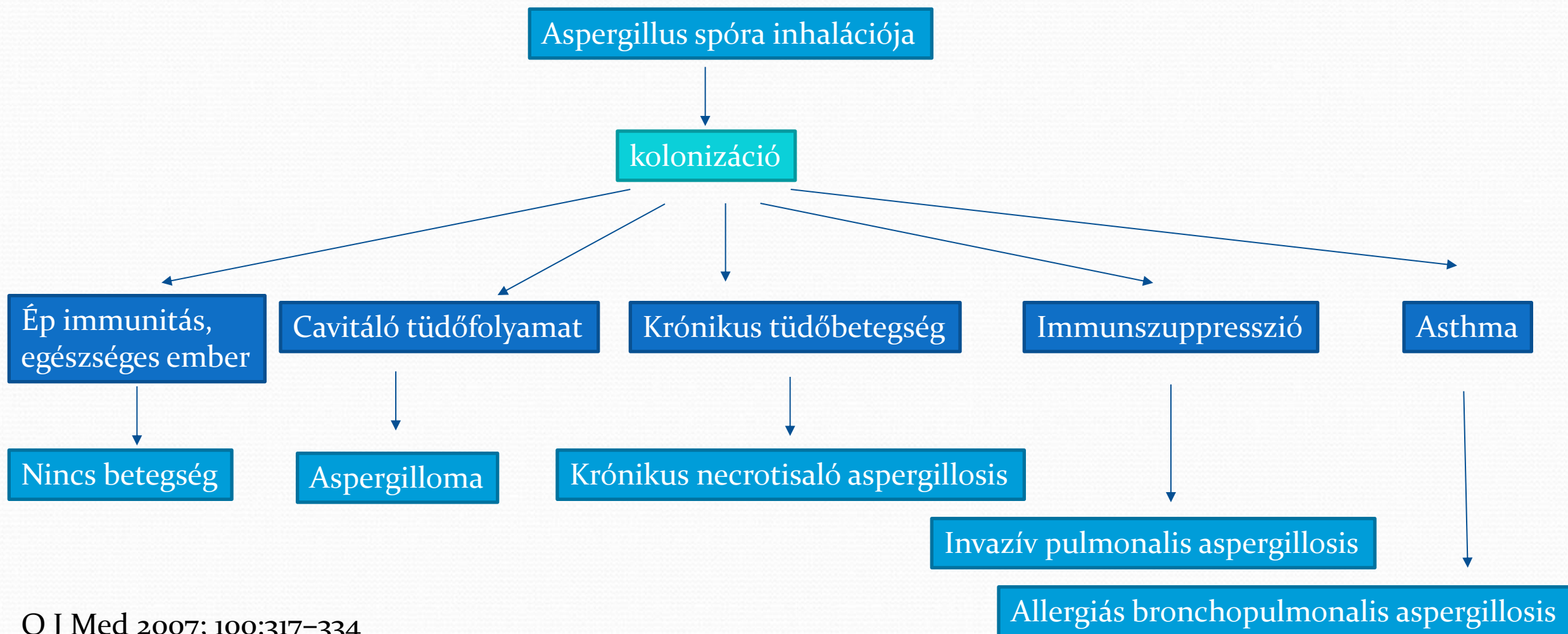
- Ritkább, mint a meningitis, de a leggyakoribb gombás léguti megbetegedés AIDS-ben
- Gyakran aszimptomatikus, disszemináció gyakori
- Mrtg-n gócos vagy diffúz infiltráció, hasonlít a PCP pneumoniára
- Gyakori komplikáció IRIS-ben
- Dg: tenyésztés
- Th: Fluconazol 200-400 mg, Itraconazol 200-400 mg

# Aspergillosis

- *Aspergillus spp.*
- Kockázatot jelent: HIV, neutropaenia, transplantatio,
- Jellegzetesség: tüdő, sinusok érintettek, de invazív folyamat
- Lehetséges kimenetel: alapbetegség függő
- Terápia:
  - **voriconazol**, vagy
  - itraconazol,
  - amphotericin B,
  - caspofungin



# Aspergillosis lehetséges kimenetele



# Diagnosztikai lehetőségek

## Aspergillosis

- Tenyésztés (gold standard)
- BAL, transthoracalis tűaspiratio (szövetten)
- Szerológia
- Képképző vizsgálatok
- Bőrteszt, szérum IgE
- Nem tenyésztéses módszerek, antigén kimutatások:
  - 1,3 Beta-D-Glukán (BDG)
  - Mannan
  - Galactomannan (GM)
- DNS PCR

## Candidasis

- Tenyésztés (gold standard)
- Nem tenyésztéses módszerek, antigén kimutatások
  - 1,3 Beta-D-Glukán (BDG)
  - Mannan
- Colonizációs index
- Candida score
- Klinikai predikció

# GM teszt eredményét befolyásoló tényezők

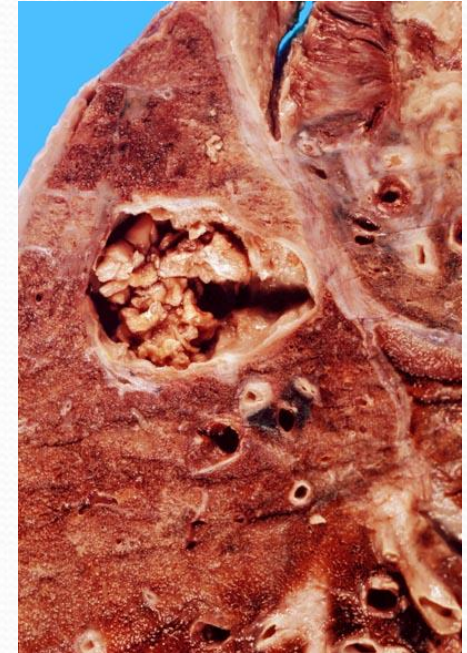
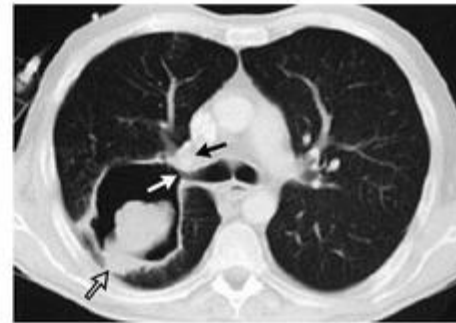
- GM teszt érzékenysége 30-100%, specificitása 80-100%
- Alacsony szint, negatív eredmény lehet:
  - Invazív pulmonalis aspergillosis korai stádiuma, antifungális kezelés
  - Jó immunstatus
- Fals pozitív eredmények lehetnek (akár 62%):
  - *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Histoplasma capsulatum*
  - *Pneumocystis jirovecii* fertőzés
  - Béta laktám antibiotikumok:
    - piperacillin/tazobactam, amoxicillin, amoxicillin/klavulánsav, imipenem/cilastatin
  - Diéta (tésztákban, gabonákban, tejben jelen lévő GM)

# Allergiás Bronchopulmonális Aspergillosis

- Kialakulás mechanizmusa
  - I-es azonnali típusú immunreakció
  - III-s típusú immunreakció: antigen, antitest, immun komplex reakció
- Diagnózis:
  - Bronchiális obstrukció
  - Láz
  - Eosinophylia
  - Bőrpróba
  - IgG specifikus precipitin ↑
  - Total, specifikus IgE ↑
- Rtg: Kis, múló infiltráció
  - Hilusi, paratracheális adenomegalia
  - Alveolitis – fibrosis
  - Bronchiectasia
- Terápia:
  - Chromoglycate
  - Corticosteroid

# ASPERGILLOMA

- A gomba perforált üregekben való megtelepedése
- Rizikó faktor: PCP vagy  $<100/\mu\text{l}$  CD4+ sejt
- Előfordulás gyakorisága: 40-60%
- Manifestatio
  - Tünetmentes
  - Haemoptoe
  - Láz
  - Cachexia
- Jellemző rtg kép
- Terápia: műtét





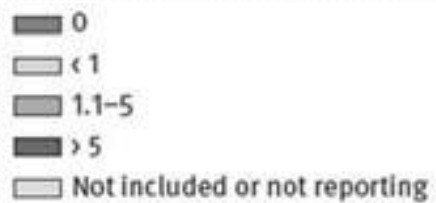
# Mycobacterium tuberculosis

- TBC tünetek: köhögés, láz, véres köpet, anaemia, lehet atípusos
  - Diagnózis: mellkas rtg gyakran atípusos
    - indukált köpet, BAL, haemokultura
    - mikrobiológiai, lehetőleg izolálás, rezisztencia
    - modern: PCR, LIPA, dot-blot, stb.
  - Kezelési elvek:
    - a hagyományos négyes kombináció
    - MTB ürítés után 9 hónap
    - DOTS (heti 3x)
  - Rezisztencia: MDR, XDR
- Több disszemináció
  - Kevesebb kavitáló folyamat
  - Több pozitív HK

de

  - Nem minden abnormális mellkas rtg lelet TBC.
  - Bakteriális pneumoniaként kell először kezelni

# HIV pozitív TBC esetek



# Tuberculosis kezelése

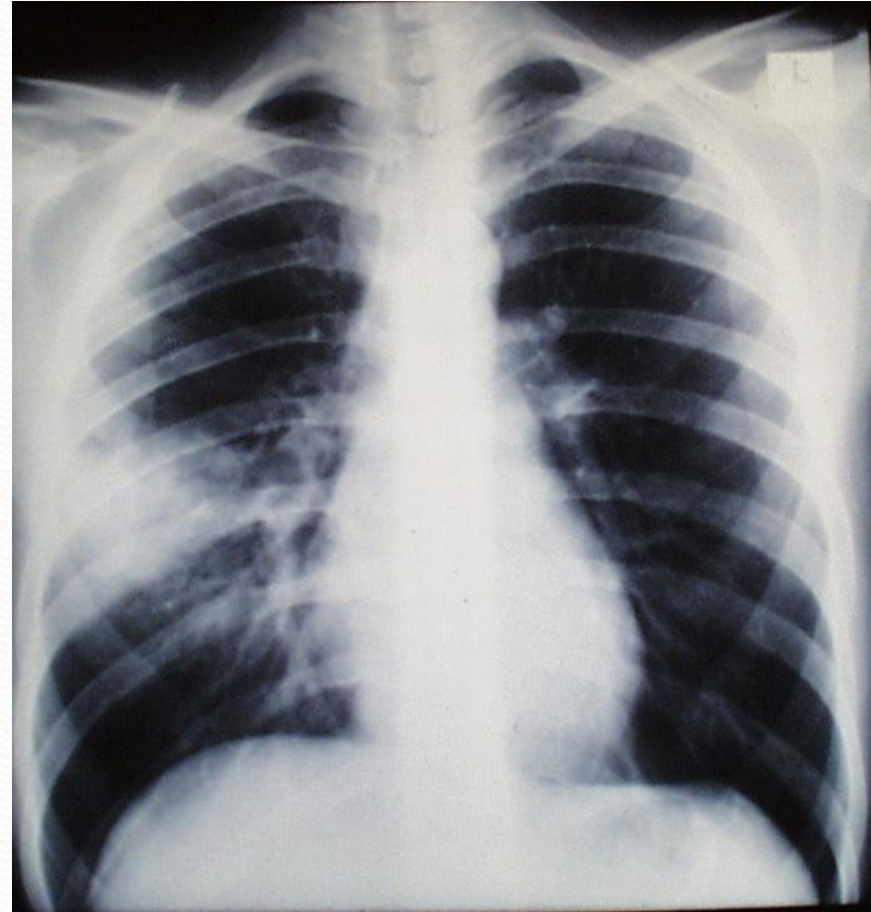
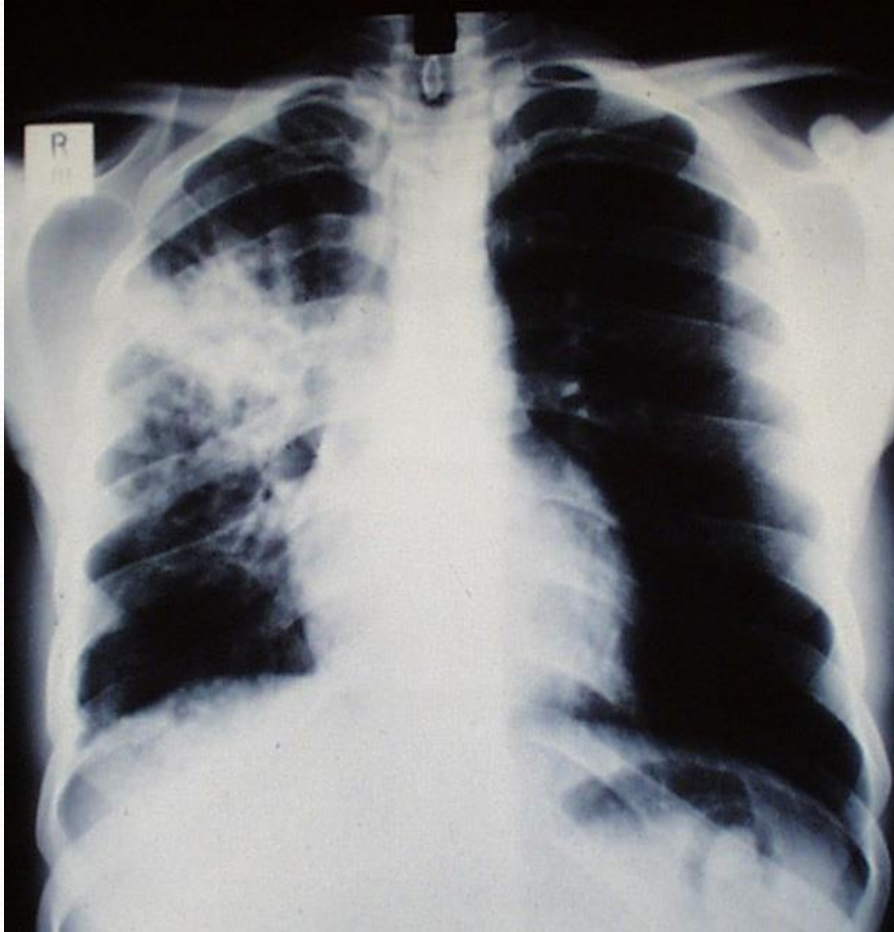
- intermittáló (heti 3x)
- folyamatos (napi)
- DOT (directly observed therapy)

Nincs szignifikáns különbség a gyógyszer alkalmazási módok között

# HIV/Tuberculosis

- A hypererg tuberculin teszttel rendelkező HIV pozitív betegek preventív tuberculosis terápiája hatásosan csökkenti a TBC incidenciáját  
(a terápiás protokollok a beteg toleranciájától, a kórokozó rezisztencia viszonyától függenek)

# Tüdő TBC



# Atypusos mycobacteriosis

- *Mycobacterium avium complex* (MAC).
- *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* vagy *M. genavense*.
- <100-50 CD4+ sejt/ $\mu$ l
- Tünetek nem specifikusak: fogyás, hasmenés a disszeminált formánál, de
- Nyirokcsomó abscessus, bőrmanifesztáció, osteomyelitis, septicus arthritis
- IRIS leggyakoribb oka

# Atypusos TBC

- **Akut kezelés**
  - clarithromycin + ethambutol+rifabutin
  - azithromycin + ethambutol+rifabutin
- **Fenntartó kezelés**
  - clarithromycin + ethambutol
  - azithromycin + ethambutol
  - >100 CD4 T sejt/ $\mu$ l >6 hónap
- **Prophylaxis**
  - ha a CD4 cells <50/ $\mu$ l
  - nem szükséges ha >100 CD4 T sejt/ $\mu$ l >3 hónapig
  - azithromycin heti 2x500 mg
  - clarithromycin 2x500 mg

# HIV-asszociált pulmonáris artériás hypertonia PAH

- viszonylag gyakori szövődmény HIV-ben
- prevalencia 0,45%
- valószínűleg genetikailag deteterminált
- vasokonstrukció, endothel és simaizom proliferáció (tat, gp120, nef,)
  
- Jobb szívfél elégedetlenség (dyspnoe, ödéma, köhögés)

Diagnózis: EKG, UH, katéterezés

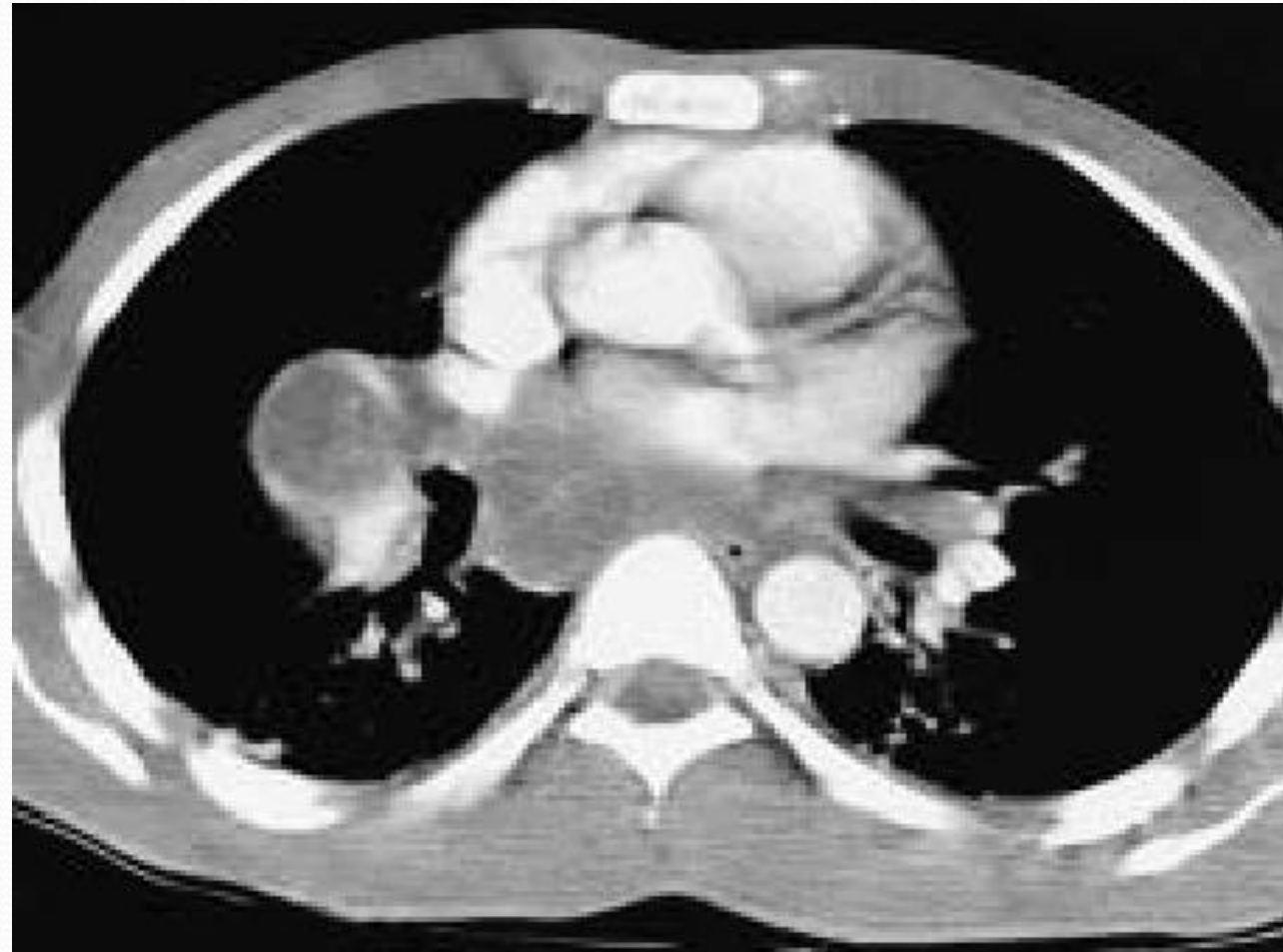
Kezelés: bosesartan, ambrisesartan, sildenafil



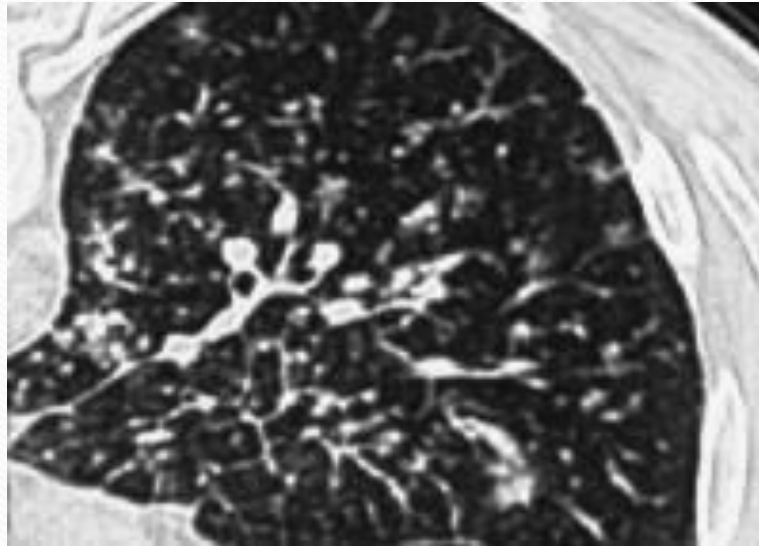
# IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

- Egy betegség, vagy kórokozóval szembeni gyulladáshoz vezető válasz, ami
  - ART kezdése, vagy újakezdése
  - hatékonyabb ART-re váltás indít el (első 4-8 hétig)
- Gyors CD4+ sejtszám emelkedés és vírusszám csökkenés jellemzi
- Érintett megbetegedések:
  - TBC, MAC, Cryptococcosis, CMV, HBV, HCV (tünetek rosszabbodnak, de az infekció nem lángol fel)
  - Kaposi sarcoma, PML, autoimmun betegség (alapbetegség gyorsabban progrediál)

# NHL



# Kaposi sarcoma



- Bilateralis, perihilaris, peribronchialisan sok apró csomó
- Bronchoscoppal jellegzetes Kaposi laesio látható

# Postexpoziációs profilaxis

Sérülés, kontamináció jellege	Profilaxis
Percutan tűszúrásos sérülések üreges tűvel (testfolyadékok magas virusszámmal: vér, liquor, anyag biopszia, tenyésztett vírus)	<b>Ajánlott</b>
Mély sérülés (pl. vágás), látszólag véres	<b>Ajánlott</b>
Intravénás injekció a korábban használt tűvel	<b>Ajánlott</b>
Felületes sérülés (pl. sebészeti tű)	Megfontolandó
- Ha a forrás személy AIDS-es vagy nagy a vírusterhelés	<b>Ajánlott</b>
Nyálkahártya vagy sérült bőr magas virusszámot tartalmazó folyadékkal való kapcsolata	Megfontolandó
Perkután érintkezés egyéb testfolyadékkal, mint a vér (pl. nyál, vizelet)	Nem javasolt
Ép bőr szennyeződése vérrel (akár magas vírus tartalmú is)	Nem javasolt
Bőr vagy nyálkahártya érintkezése egyéb testfolyadékkal	Nem javasolt

**Profilaxis: ZDV+3TC (Combivir) ± PI; 1-2 (max 4 órán belül) 4 hétig**

# Összefoglalás

- A HIV betegség bár nem gyógyítható mégis jól kezelhető betegség
- A betegek száma folyamatosan nő
- AIDS stádiumban számos pulmonális manifesztációval, szokványostól eltérő lefolyással és kórokozóval kell számolni
- ART kezeléssel a legtöbb fertőzés kialakulása megelőzhető



Köszönöm a figyelmet